

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類 A61K 47/32	A1	(11) 国際公開番号 WO00/12135 (43) 国際公開日 2000年3月9日(09.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04616 (22) 国際出願日 1999年8月26日(26.08.99) (30) 優先権データ 特願平10/242997 1998年8月28日(28.08.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/JP] 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 鶴飼宏治(UKAI, Koji)[JP/JP] 〒500-8384 岐阜県岐阜市薮田南3-3-1 STEP井上203 Gifu, (JP) 原田 努(HARADA, Tsutomu)[JP/JP] 〒483-8231 愛知県江南市木賀本郷町東82番地 Aichi, (JP) (74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS WITH RELIEVED BITTERNESS, ETC. (54) 発明の名称 苦味等を軽減した医薬組成物 (57) Abstract Compositions wherein bitterness, etc. of a drug have been relieved. Namely, compositions containing a basic drug having an unpleasant taste and polyvinyl pyrrolidone and/or copolyvidone; and a method for relieving an unpleasant taste of a drug by adding polyvinyl pyrrolidone and/or copolyvidone. Compositions comprising (1) a basic drug, (2) polyvinyl pyrrolidone and/or copolyvidone and (3) propylene glycol and/or D-sorbitol; compositions comprising (1) a basic drug, (2) polyvinyl pyrrolidone and/or copolyvidone and (4) an antioxidant; and compositions comprising (1) a basic drug, (2) polyvinyl pyrrolidone and/or copolyvidone and (5) a coloring matter or a perfume having sulfate or sulfite.		

(57)要約

薬物の苦味等を軽減した組成物を提供し、不快な味を有する塩基性薬物と、ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを含有する組成物、又はポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを添加することによる不快な味を有する塩基性薬物の不快な味を軽減する方法である。

また、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(3) プロピレングリコール及び/又はD-ソルビトールからなる組成物であり、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(4) 抗酸化剤からなる組成物や、更に、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(5) 硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料からなる組成物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルベニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロ伐キア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルキナ・ファン	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カムルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

苦味等を軽減した医薬組成物

技術分野

本発明は、不快な味を有する塩基性薬物の不快な味を軽減する組成物又はその方法に関する。本発明は更に塩基性薬物を含有する組成物の有する欠点を改善した組成物又はその方法に関する。

背景技術

苦味、痺れ等の不快な味を有する薬物を経口的に服用することは、患者等に負担を与え、コンプライアンスの低下を来すため味の改善に種々の工夫がなされている。剤形が錠剤、顆粒剤等の固形剤の場合は、コーティングを施したり、マトリックス中に薬物を取り入れたりして比較的容易に苦味等の隠蔽ができる。経口液剤の場合は蔗糖等の甘味物質により薬物の味を隠蔽することが一般に行われているが、これはいわば味覚をごまかしているのであり、苦味等を本質的に隠蔽する技術はほとんど知られていない。一方、ポリビニルピロリドンは錠剤等を製造する際の結合剤として知られているが、特開平3-287535号公報、特開平4-18015号公報には、水に難溶性の薬物にポリビニルピロリドンを添加することにより澄明で安定な水溶液が得られることが開示されている。

本発明は経口的に服用する薬物の不快な味の軽減を目的とし、更に沈殿、分解物の生成を抑制することを目的とするものである。

発明の開示

本発明は、不快な味を有する塩基性薬物と、ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを含有する組成物である。本発明はまた、ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを添加することによる不快な味を有する塩基性薬物の不快な味を軽減する方法である。

本発明はまた、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(3) プロピレングリコール及び/又はD-ソルビトールからなる組成物である。

本発明は更に、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(4) 抗酸化剤からなる組成物である。

本発明はまた、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(5) 硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料からなる組成物である。

本発明によると、不快な味を有する塩基性薬物の不快な味を軽減することができるが、これが本発明の第一の目的である。

また、ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを添加すると塩基性薬物の類縁物質が経時的に増大するが、この類縁物質の増加を抑制することが本発明の第二の目的である。

更に、硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料を添加することにより塩基性薬物の不溶性沈殿物を生じることがあるがこの沈殿を抑制することもまた本発明の目的である。

本発明における不快な味を有する塩基性薬物とは、酸性条件下でプロトンが陽電荷として存在している薬物のうち不快な味を有するものを意味し、例えば、塩酸チクロピジン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ドネ

ペジル等を挙げることができる。中でも塩酸ドネペジルを用いた場合に特に顕著な効果がある。塩酸ドネペジルは化学名、(1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシインダノン-2-イル)メチルピペリジン塩酸塩であり、軽度から中等度のアルツハイマー治療剤であるが、その水溶液は激しい苦味、しびれ感を有している。

本発明においてピリビニルピロリドン等により不快な味が軽減される。即ち、溶液中においてプロトンが結合することによりプラスにチャージした不快な味を有する塩基性薬物が、2つのピロリドン基によりトラップされ、塩基性薬物が味蕾と接触することが立体的に妨げられるためと考えられる。

本発明における、ポリビニルピロリドンとは、1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖重合物であり、平均分子量は数千から数百万のものまで使用可能であるが、好ましくは約10000から2000000である。

日本薬局方には平均分子量25000のものはポリビニルピロリドンK25、平均分子量40000のものはポリビニルピロリドンK30、平均分子量1200000のものはポリビニルピロリドンK90として記載されており、商品名コリドンとして容易に入手することができる。またポリビニルピロリドンは、日局及び米国、英国の公定書にはポビドン(povidone)と記されており、欧州等の公定書にはpolyvidone(ポリビドン)と記されているが、いずれも本発明に含まれる。

また、本発明におけるコポリビドンとは、鎖型構造のビニルピロリドンと酢酸ビニル(6:4)の共重合体であり、例えば欧州の公定書にはcopolovidoneとして記載されている。本発明においては、ポリビニルピロリドン又はコポリビドンを単独で用いることもできるし両者を同時に用いることもできる。

本発明において、不快な味を有する塩基性薬物とポリビニルピロリドン及びコポリビドンとの比率は、分子量等によって異なり一概に言えないが、ポリビニルピロリドンの平均分子量が40000の場合、一般に、塩酸ドネペジル等の塩基

性薬物 1 重量部に対して 5～200 重量部であり、好ましくは 20～200 又は 100～200 重量部、より好ましくは 140～200 重量部である。なお、不溶物の可溶化を目的とする場合は 5～100 重量部、苦味のマスキングを目的とする場合は 50～200 重量部である。ポリビニルピロリドンの分子量がより大きい場合は必要量は減少し、より小さい場合は必要量は増大する。

本発明における製剤組成物とは、具体的には水溶性液剤、シロップ剤、エリキシル剤、ゼリー剤、ドライシロップ剤、発泡剤、リモナーデ剤、エアロゾル剤、点眼剤、点鼻剤、坐剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、細粒剤を挙げることができるが、特に、シロップ剤、ゼリー剤が好ましい。シロップ剤を得るには、白糖、グルコース、マンニトール、キシリトール、アスパルテーム、サッカリン、ソルビトール等の甘味剤、さらに必要に応じて矯味矯臭剤を添加し得ることができる。ゼリー剤を得るには、通常本発明にかかる組成物にガム類を加え、さらに白糖、グルコース、マンニトール、キシリトール、アスパルテーム、サッカリン、ソルビトール等の甘味料、必要に応じて矯味矯臭剤を添加して得ることができる。pH は通常、3～7 である。

本発明における組成物は、例えば水溶液の場合、必要量の薬物、ポリビニルピロリドン又はコボリビドンを秤り取り、必要に応じて甘味剤、香料等を加え水に溶解して製造することができる。薬物が塩酸ドネペジルの場合、一回あたりの服用量は通常 1～20 mg である。

本発明は塩基性薬物を含む組成物を提供する。塩基性薬物は上記の不快な味を有する塩基性薬物を含み、その他の塩基性薬物も含む。例えば塩酸アセブトロール、塩酸アプリンジン、塩酸アルプレノノール、塩酸アンブロキサール、塩酸イソプレナリン、塩酸イミプラミン、塩酸ジフェニドール、塩酸ジルチアゼム、塩酸チアミン、塩酸トラゾドン、塩酸ブナゾシン、塩酸ブニトロロール、塩酸ラニ

チジン、塩酸ミドドリンである。

本発明はまた、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(3) プロピレングリコール及び/又はD-ソルビトールからなる組成物、又は(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(4) 抗酸化剤からなる組成物である。塩基性薬物とポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを混合することにより、保存時の塩基性薬物の類縁物質が増加することがあるが、プロピレングリコール及び/又はD-ソルビトール、若しくは抗酸化剤を添加することにより、類縁物質の増加を著しく抑制することができる。従って本発明はまた、これらの物質を添加することによる類縁物質の生成を抑制する方法である。本発明において抗酸化剤とは、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、システイン、クエン酸、エデト酸ナトリウム、アスコルビン酸及びエリソルビン酸等であり1種又は2種以上を混合して用いてよい。

本発明は更に、(1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドン、及び(5) 硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料からなる組成物である。塩基性薬物は、硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料を添加することにより、不溶性沈殿物を生成することがあるが、ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを添加することにより不溶性沈殿物の生成を顕著に抑制することができる。従って本発明はまた、硫酸基又は亜硫酸基を有する色素又は香料を添加することによる塩基性薬物の不溶性沈殿物の生成を、ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを添加して抑制する方法である。硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料とは、食用赤色102号(Food Red No.102, 2-ヒドロキシアゾナフタレン-4',6,8-トリスルホン酸三ナトリウム)、食用赤色40号、食用赤色3号(Food Red No.3, 2',4',5',7'-テトラヨードフルオ

レセインニナトリウム)、食用赤色2号(Food Red No.2, 2-ヒドロキシアゾナフタレン-3,4,6-トリスルホン酸三ナトリウム)、食用青色1号(Food Blue No.1, 3-[N-エチル-N-[4-[[N-エチル-N-(3-スルホナートベンジル)アミノ]フェニル](2-スルフォナートフェニル)メチレン]-2,5-シクロヘキサジエニリデン]アンモニオメチル]ベンゼンスルホン酸二ナトリウム)、食用青色2号(Acid Blue 74, 2-(1,3-ジヒドロ-3-オキソ-5-スルフォ-2H-インドール-2-イリデン)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-インドール-5-スルホニックアシド二ナトリウム)、食用緑色3号(Food Green 3, N-エチル-N-[4-[[エチル[(3-スルフォフェニル)メチル]アミノ]フェニル](4-ヒドロキシ-2-スルフォフェニル)メチレン]-2,5-シクロヘキサジエン-1-イリデン]-3-スルフォベンゼンメタンアミニウムヒドロキシド二ナトリウム)、食用黄色4号(Food Yellow No.4, 3-カルボナート-5-ヒドロキシ-1-(4-スルホナートフェニル)-1H-ピラゾール-4-アゾ-4'-(ベンゼンスルホン酸)三ナトリウム)及び食用黄色5号(Food Yellow No.5, 2-ヒドロキシ-6-スルホナートナフタレン-1-アゾ-(4'-ベンゼンスルホン酸)二ナトリウム)等を意味し、これらの1種又は2種以上の混合物であってもよい。

本発明にかかる組成物は、薬物の有する不快な味を軽減するという顕著な効果を有し、特に経口的に服用する液剤、ゼリー剤に有用である。また、ポリビニルピロリドン及び/又はコポリビドンを添加することによる塩基性薬物の類縁物質の保存中における増大を顕著に抑制することができる。更に、着色剤又は香料に存在する硫酸基若しくは亜硫酸基による塩基性薬物の不溶性沈殿物の生成を抑制することができる。

その効果を以下の試験例により詳細に示す。

試験例1

溶液5 gあたり塩酸ドネペジル5 mg及びポリビニルピロリドン(平均分子量

約40000) 700mgを溶解した試験液1及び溶液5gあたり塩酸ドネペジル5mgを溶解した対照液1を被験者A及びBが口に含み苦味及び口中の痺れ感を試験した。結果を表1に示す。表1より本発明にかかる組成物が薬物の不快な味を顕著に改善することが明らかである。

表1

被験者		A		B	
		苦味	痺れ	苦味	痺れ
対照液1		+++	+++	+++	+++
試験液1	服用直後	±	±	±	±
	服用後30分	±	+	±	+

試験例2

溶液5gあたり塩酸ドネペジル5mg及びポリビニルピロリドン(平均分子量40000)をそれぞれ700mg、500mg、100mg溶解した試験液(それぞれ試験液2、3及び4)、溶液5gあたり塩酸ドネペジル5mg及びソルビトール3gを溶解した対照液2を7人の健康人がそれぞれ5gずつ口に含み、5秒後に吐き出し、その後、口を水道水で漱ぎ、苦味及び痺れ感について試験した。評価時は服用時(試験液または対照液が口中にある時)、吐き出し直後(水道水で漱ぐ前)及び吐き出し後5分(水道水で漱いだ後)とした。評価基準及び結果を表2に示した。表2より苦味及び痺れ感いずれもポリビニルピロリドンの添加量が増大するとともに評価点数が上がる、即ち不快な味の隠蔽効果が増大することが明らかである。また、その効果は特に痺れ感についてはソルビトールを配合した対照試料より顕著であり、本願発明にかかる効果が単に甘味による味覚上の錯覚によるものではないことを示唆している。

表2

評価基準

評価点数	苦味	痺れ
5	何も感じない	何も感じない
4	何か感じる	何か感じる
3	少し苦い	少し痺れる
2	苦い	痺れる
1	非常に苦い	非常に痺れる

苦味

被験者	試験液2	試験液3	試験液4	対照液2
K.U.	5	4	2	4
H.A.	1	2	1	5
T.H.	3	2	2	5
M.K.	3	2	2	4
S.I.	3	2	2	3
K.K.	4	4	5	5
Y.I.	4	4	2	4
平均	3.3	2.9	2.3	4.3

痺れ(服用時)

被験者	試験液2	試験液3	試験液4	対照液2
K.U.	5	4	3	3
H.A.	5	5	4	5
T.H.	3	2	1	4
M.K.	5	3	3	3
S.I.	5	5	5	3
K.K.	5	5	5	5
Y.I.	5	4	3	4
平均	4.7	4.0	3.4	3.9

痺れ(吐出し直後)

被験者	試験液2	試験液3	試験液4	対照液2
K.U.	5	4	3	2
H.A.	5	5	3	5
T.H.	3	2	1	3
M.K.	5	5	4	2
S.I.	4	5	5	3
K.K.	5	5	5	5
Y.I.	4	3	3	4
平均	4.4	4.1	3.4	3.4

痺れ(吐出し5分後)

被験者	試験液2	試験液3	試験液4	対照液2
K.U.	4	3	2	2
H.A.	5	4	2	5
T.H.	4	2	1	2
M.K.	5	5	4	3
S.I.	3	4	4	3
K.K.	5	5	4	5
Y.I.	4	3	3	4
平均	4.3	3.7	2.9	3.4

試験例 3

塩酸ドネペジルを 0.1 重量% 含有する水溶液に D-ソルビトールを 20 重量% となるように配合した試料又はプロピレングリコールを 6 % 重量となるように配合した試料、前記各試料にポリビニルピロリドンを 5 重量% となるように配合した試料を、60 ℃で 2 週間又は 1 ヶ月保存して塩酸ドネペジルの類縁物質量を測定した結果を表 3 に示す。

表 3 より D-ソルビトール及び/又はプロピレングリコールを配合することにより類縁物質の生成が顕著に抑制されることが明らかである。

表 3

類縁物質量と安定化剤の関係

	保存期間 60 ℃	安定化剤 無し (%)	D-ソルビトール 20% 配合 (%)	プロピレングリコール 6% 配合 (%)
E2020 0.1%	2W	0. 00	0. 00	0. 00
	1M	0. 03	0. 00	0. 00
E2020 0.1% + PVP 5%	2W	0. 36	0. 10	0. 00
	1M	0. 61	0. 27	0. 19

試験例 4

表 4 に示す処方により、60 ℃ 2 週間又は 45 ℃ 1 ヶ月の保存試験を行ったところ、亜硫酸水素ナトリウムを添加した試料は塩酸ドネペジルの類縁物質が検出されなかった。

表4

賦形剤	対照例	試験例
	mg/5ml	mg/5ml
塩酸ドネペジル	5	5
亜硫酸水素ナトリウム		1
70%D-ソルビトール	1785	1785
ポビドンK30	250	250
クエン酸	10	10
クエン酸ナトリウム	適量	適量
安息香酸ナトリウム	5	5
食用赤色40号	0.05	0.05
ストロベリーフレバー	15	15
精製水	適量	適量
計	5ml	5ml
総類縁物質量 (60°C/2W)	0.60%	0%
総類縁物質量 (45°C/1M)	0.46%	0%

試験例5

表5に示す処方において、ポビドンを添加しない場合には、室温又は冷所（4℃）の保存条件で沈殿物が生成した。

表5

賦形剤	処方1 mg/5ml	処方2 mg/5ml
塩酸ドネペジル	5	5
70%D-ソルビトール	1785	1785
ポビドンK30	250	100
クエン酸	10	10
クエン酸ナトリウム	適量	適量
安息香酸ナトリウム	5	5
食用赤色40号	0.05	0
サンセットイエロー	0	0.02
ストロベリーフレバー	1.5	0
オレンジフレバー	0	1.5
精製水	適量	適量
計	5ml	5ml

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれに限定されるわけではない。

実施例1

塩酸ドネペジル50mg及びポリビニルピロリドン7.00gを水42.95

g に溶解し本発明にかかる組成物を得た。

実施例 2

塩酸ドネペジル 500 mg、ポリビニルピロリドン(平均分子量約 40000) 70 g、ソルビトール 100 g、サッカリンナトリウム 1 g、クエン酸ナトリウム 1 g、安息香酸ナトリウム 1.5 g を精製水 400 g に溶解し、クエン酸を加えて pH を 5.0 に調整した後、全量を 500 ml にメスアップして、5 g ずつバイアル瓶に分注した。

実施例 3

ポビドン(商品名:コリドン 30) 2.5 g を精製水に徐々に加えて溶解し、70%D-ソルビトール液 17.9 g、クエン酸 100 mg、安息香酸 50 mg を添加し溶解した。この溶液に塩酸ドネペジル 50 mg を添加溶解し、クエン酸ナトリウムを添加し pH を 3.9 に調整した。更に食用赤色 40 号 0.5 mg、ストロベリーフレーバー 150 mg を添加し、精製水を添加して全量を 50 ml とした。この溶液を 5 ml ずつバイアル瓶に分注した。

実施例 4

ポビドン(商品名:コリドン 30) 2.5 g を精製水に徐々に加えて溶解し、70%D-ソルビトール液 17.9 g、クエン酸 100 mg、安息香酸 50 mg を添加し溶解した。この溶液に塩酸ドネペジル 50 mg を添加溶解し、クエン酸ナトリウムを添加し pH を 3.9 に調整した。更にサンセットイエロー 0.2 mg、オレンジフレーバー 150 mg を添加し、精製水を添加して全量を 50 ml とした。この溶液を 5 ml ずつバイアル瓶に分注した。

実施例 5

塩酸ドネペジル 50 mg、ポリビニルピロリドン 2.5 g 及び D-ソルビトール 10 g に精製水を加え溶解し全量を 50 ml とした。

実施例 6

塩酸ドネペジル 5.0 mg、ポリビニルピロリドン 2.5 g 及びプロピレングリコール 3 g に精製水を加え溶解し全量を 50 ml とした。

実施例 7

ポビドン（商品名：コリドン 30）2.5 g を精製水に徐々に加えて溶解し、70%D-ソルビトール液 17.9 g、クエン酸 100 mg、安息香酸ナトリウム 50 mg 及び亜硫酸水素ナトリウム 10 mg を添加し溶解した。この溶液に塩酸ドネペジル 5 mg を添加溶解し、クエン酸ナトリウムを添加し pH を 3.9 に調整した。更に食用赤色 40 号 0.5 mg、ストロベリーフレーバー 150 mg を添加し、精製水を添加して全量を 50 ml とした。この溶液を 5 ml ずつバイアル瓶に分注した。

実施例 8

ポビドン（商品名：コリドン 30）2000 g を精製水 15 L に徐々に加えて溶解し、70%D-ソルビトール液 13280 g を加え 30 分間攪拌した。コポリドンが溶解したことを確認し 20% クエン酸溶液 400 g、10% 安息香酸ナトリウム溶液 400 g を添加し溶解した。この溶液に塩酸ドネペジル 40 g を 70%D-ソルビトール液 1000 g に溶解した液を添加し攪拌した。更に、メチルパラベン 40 g をプロピレングリコール 2400 g に溶解した液を添加し攪拌した。10% クエン酸ナトリウム溶液を添加し pH を 3.9 に調整し、更に 0.2% 食用赤色 40 号溶液 200 g、ストロベリーフレーバー 120 g を添加し、精製水を加えて全量を 40 L と攪拌した。この溶液を 0.22 μm のフィルターでろ過し、5 ml ずつアルミスティック包装に分注した。

請求の範囲

- 1、 (1) 不快な味を有する塩基性薬物と、(2) ポリビニルピロリドン及びコポリビドンより選ばれる少なくとも一つを含有する医薬組成物。
- 2、 (1) 不快な味を有する塩基性薬物 1 重量部及び (2) ポリビニルピロリドン及び／又はコポリビドン 5～200 重量部からなる請求項 1 記載の組成物。
- 3、 ポリビニルピロリドン及びコポリビドンより選ばれる少なくとも一つを添加することによる不快な味を有する塩基性薬物の不快な味を軽減する方法。
- 4、 組成物が、シロップ剤、ゼリー剤、ドライシロップ剤、液剤、発泡剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、リニメント剤又は細粒剤である請求項 1 又は 2 記載の組成物。
- 5、 (1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及びコポリビドンより選ばれる少なくとも一つ、及び (3) プロピレングリコール及びD-ソルビトールより選ばれる少なくとも一つを含む組成物。
- 6、 (2) ポリビニルピロリドン又はコポリビドンを添加することによる (1) 塩基性薬物の類縁物質の生成を、(3) プロピレングリコール及びD-ソルビトールより選ばれる少なくとも一つを添加して抑制する方法。
- 7、 (1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及びコポリビドンより選ばれる少なくとも一つ、及び (4) 抗酸化剤を含む組成物。
- 8、 (4) 抗酸化剤が、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、システイン、クエン酸、エデト酸ナトリウム、アスコルビン酸及びエリソルビン酸から選ばれる請求項 7 記載の組成物。
- 9、 (2) ポリビニルピロリドン又はコポリビドンを添加することによる (1) 塩基性薬物の類縁物質の生成を、抗酸化剤を添加して抑制する方法。
- 10、 (1) 塩基性薬物、(2) ポリビニルピロリドン及びコポリビドンより選

ばれる少なくとも一つ、及び（5）硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料を含む組成物。

11、（5）硫酸基又は亜硫酸基を有する色素又は香料が、食用赤色102号、食用赤色40号、食用赤色3号、食用赤色2号、食用青色1号、食用青色2号、食用緑色3号、食用黄色4号及び食用黄色5号から選ばれる請求項10記載の組成物。

12、（5）硫酸基若しくは亜硫酸基を有する色素又は香料を添加することによる（1）塩基性薬物の不溶性沈殿物の生成を、（2）ポリビニルピロリドン及びコポリピドンより選ばれる少なくとも一つを添加して抑制する方法。

13、薬物は塩酸ドネペジルである請求項1記載の組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl⁶ A61K47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl⁶ A61K47/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 10-36292, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 February, 1998 (10.02.98) (Family: none)	1-9
X	JP, 60-204712, A (SSP CO., LTD.), 16 October, 1985 (16.10.85) (Family: none)	1-6
X	JP, 3-5418, A (KOWA COMPANY, LTD), 11 January, 1991 (11.01.91) (Family: none)	1-4
X	JP, 9-143100, A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED), 03 June, 1997 (03.06.97) (Family: none)	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 15 November, 1999 (15.11.99)	Date of mailing of the international search report 24 November, 1999 (24.11.99)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Faxsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04616

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))
Int. C1° A61K47/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))
Int. C1° A61K47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 10-36292, A (大正製薬株式会社) 10. 2月. 1998 (10. 02. 98) (ファミリーなし)	1-9
X	JP, 60-204712, A (エスエス製薬株式会社) 16. 10月. 1985 (16. 10. 85) (ファミリーなし)	1-6
X	JP, 3-5418, A (興和株式会社) 11. 1月. 1991 (11. 01. 91) (ファミリーなし)	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 15. 11. 99	国際調査報告の発送日 24.11.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 吉住 和之 印 4P 9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04616

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 9-143100, A (住友製薬株式会社) 3. 6月. 1997 (03. 06. 97) (ファミリーなし)	1-4